

15

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format Free
--	---	--	---------------------------------------	---	-------------

1. ☐ 6/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013677704 **Image available**

WPI Acc No: 2001-161917/200117

XRAM Acc No: C01-048621

New diazepane derivative or their salts, having
anti-coagulation activity, useful against diseases caused by thrombus or
embolus

Patent Assignee: YAMANOUCHI PHARM CO LTD (YAMA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
→ JP 2000302765	A	20001031	JP 99117025	A	19990423	200117 B

Priority Applications (No Type Date): JP 99117025 A 19990423

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 2000302765 A 22 C07D-243/08

Abstract (Basic): JP 2000302765 A

NOVELTY - Diazepane derivative or their salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - Diazepane derivative of formula (I) or their
salts are new.

A=aryl or heteroaryl which may have 1-3 substituent(s);

B1=-C(=O)-NR3- or -NR3-C(=O)-;

B2=-C(=O)-NR4- or -NR4(=O)-; and

R1 to R4=H or lower alkyl.

USE - Diazepane derivative of (I) is used as coagulation factor X
inhibitor, and is effective for the prevention and treatment of
diseases such as e.g. cerebral infarction, cerebral thrombosis,
cerebral embolism, transient ischemic attack, subarchanoid hemorrhage
which are caused by thrombus or elumbus.

ADVANTAGE - Compound (I) has strong anticoagulation activity and is
more efficient than thrombin inhibitor.

pp: 22 DwgNo 0/0

Title Terms: NEW; DERIVATIVE; SALT; ANTI; COAGULATE; ACTIVE; USEFUL;
DISEASE; CAUSE; THROMBUS; EMBOLISM

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-243/08

International Patent Class (Additional): A61K-031/00; A61K-031/55;

C07D-401/12; C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-409/12

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format Free
--	---	--	---------------------------------------	---	-------------

© 2004 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-302765

(P2000-302765A)

(43) 公開日 平成12年10月31日 (2000. 10. 31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)	
C 0 7 D 243/08	5 0 6	C 0 7 D 243/08	5 0 6	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/00	6 0 7	A 6 1 K 31/00	6 0 7 A	4 C 0 8 6
31/55	6 0 1	31/55	6 0 1	
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12		
403/12		403/12		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-117025

(22) 出願日 平成11年4月23日 (1999. 4. 23)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 古塩 裕之

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 平山 復志

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

最終頁に続く

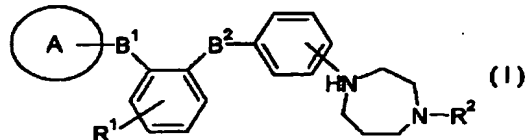
(54) 【発明の名称】 新規なジアゼパン誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【課題】 活性化血液凝固第X因子の阻害に基づく抗凝固作用を有し、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるジアゼパン誘導体又はその塩。

【化1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A : 1 乃至 3 個の置換基を有しても良いアリール基又はヘテロアリール基、

B¹ : -C(=O)-NR³-又は-NR³-C(=O)-、

B² : -C(=O)-NR⁴-又は-NR⁴-C(=O)-、

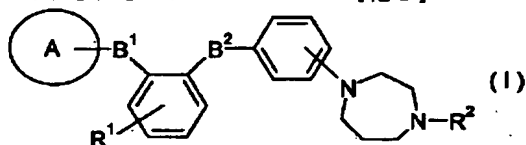
R¹、R²、R³及びR⁴ : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるジアゼパン

誘導体又はその塩。

【化 1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A: 1 乃至 3 個の置換基を有しても良いアリール基又はヘテロアリール基、

B¹: -C(=O)-NR³-又は-NR³-C(=O)-、

B²: -C(=O)-NR⁴-又は-NR⁴-C(=O)-、

R¹、R²、R³及びR⁴: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基)

【請求項 2】 請求項 1 に記載されるジアゼパン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 3】 請求項 1 に記載されるジアゼパン誘導体又はその塩を有効成分とする活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として有用な、新規なジアゼパン誘導体又はその塩及びその医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一つを担っている(総合臨床 41: 2141-2145, 1989)。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、確実且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。ワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から抗凝固能のコントロールが難しく(J. Clinical Pharmacology 32, 196-209, 1992 及び N. Eng. J. Med. 324(26)1865-1875, 1991)、

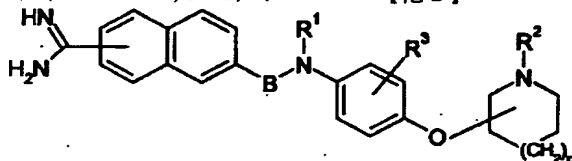
臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

10 【0003】トロンピンは、凝固の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し(松尾 理編, T-PAとPro-UK, 学際企画, pp5-40 血液凝固, 1986)、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、経口投与でのバイオアベイラビリティ(Bioavailability)が低く、安全性面でも問題があり(Biomed. Biochim. Acta 44, 1201-1210, 1985)、現在のところ経口投与可能なトロンピン阻害剤は上市されていない。活性化血液凝固第 X 因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合

20 流点に位置するキー エンザイム(Key Enzyme)であり、トロンピンよりも上流に位置するため本因子の阻害はトロンピン阻害よりも効率的で且つ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある(THROMBOSIS RESEARCH(19), 339-349, 1980)。活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を示す化合物としては、アミジノナフチルアルキルベンゼン誘導体又はその塩が知られている(特開平 5-208946 号, Thrombosis Haemostasis 71(3), 314-319, 1994 及び Thrombosis Haemostasis 72(3), 393-396, 1994)。

30 【0004】また、WO96/16940号には、下記一般式で示されるアミジノナフチル誘導体又はその塩が、活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を示す化合物として記載されている。しかしながら本発明化合物は、ジアゼパン部分を有する点、環状部分を 4 個有する点、ジアゼパンの窒素原子が直接ベンゼン環と結合する点等において、当該公報に記載された化合物とは構造を異にする。

【化 2】

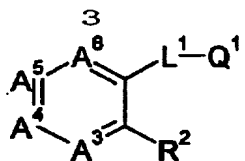


(式中の記号は公報参照。)

また、WO99/00121号、WO99/00127号及びWO99/00128号には、Xa 因子阻害剤として下記一般式で示されるフェニレンジアミド化合物等が記載されている。しかしながら本発明化合物は、ジアゼパン部分を有する点において当該化合物とは構造を異

にする。

【化 3】



(式中の記号は公報参照。)

【0005】

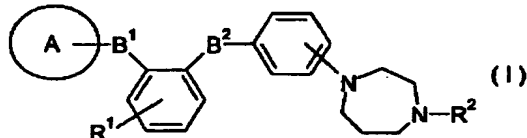
【発明が解決しようとする課題】上述の通り、活性化血液凝固第X因子阻害剤は、抗凝固療法において、トロンビン阻害剤よりも効率的で且つ、特異的な凝固系の阻害を期待できる。従って、上記公知化合物とは化学構造が異なり、経口投与が可能であって、更に優れた効果を有する、選択的活性化血液凝固第X因子阻害剤の創製が切望されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、ジアゼパニルフェニル基とベンゼン環がアミド結合を介して結合し、かつ該ベンゼン環がさらにアミド結合を介してアリール基又はヘテロアリール基と結合していることを化学構造上の特徴とする、下記一般式(I)で示されるジアゼパン誘導体又はその塩が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、下記一般式(I)で示されるジアゼパン誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬組成物、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤に関する。

【0007】

【化4】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A: 1乃至3個の置換基を有しても良いアリール基又はヘテロアリール基、

B¹: -C(=O)-NR³-又は-NR³-C(=O)-、

B²: -C(=O)-NR⁴-又は-NR⁴-C(=O)-、

R¹, R², R³及びR⁴: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基)

【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明化合物(I)につき詳述する。本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1乃至6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従ってR¹~R⁴及び後記置換基に例示される「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジ

4

メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらの中では炭素数1乃至3のものが好ましく、メチル、エチルが特に好ましい。

【0009】「アリール基」としては縮合環を含む芳香族炭化水素基を意味し、好ましくは炭素数が6~14個のアリール基が、更に好ましくはフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。また、

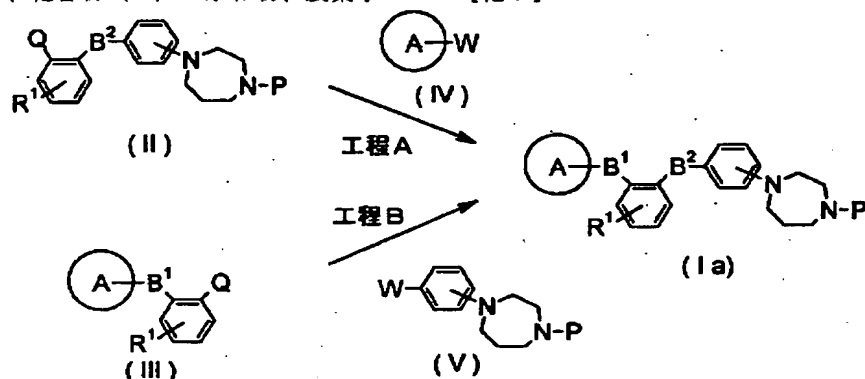
「ヘテロアリール基」としては縮合環を含むN、S、Oからなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1~4個有する複素環アリール基を意味し、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ナフチリジニル、1, 2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、インダゾロピリジル、ベンゾチエニル等が挙げられる。

【0010】「置換基を有しても良いアリール基又はヘテロアリール基」の「置換基」としては、置換基を有しても良い低級アルキル基、-O-置換基を有しても良い低級アルキル基、ハロゲン原子、-NH₂、-NH-低級アルキル、-N- (低級アルキル)₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=N-OH)-NH₂、-C(=NH)-NH-C(=O)-O-低級アルキル、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキル、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (低級アルキル)、-C(=O)-N- (低級アルキル)₂等が挙げられる。ここで「置換基を有しても良い低級アルキル基」の置換基としては、ハロゲン原子、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキルなどが挙げられる。「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子が挙げられる。

【0011】また、本発明化合物は、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイ

5

レン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸不加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。更に本発明は、化合物 (I) の水和物、製薬学



(式中、A、B¹、B²及びR¹は前記の意味を有し、Q、WはQが-NH₂又は-NH-低級アルキルを意味する場合、Wは-COOHを意味し、Qが-COOHを意味する場合Wは-NH₂又は-NH-低級アルキルを意味する。Pは低級アルキル、又はアミノの保護基を意味する)

【0013】工程A

化合物(II)と化合物(IV)の組み合わせからなるカルボン酸とアミンを、好ましくは縮合剤の存在下、反応させ化合物(Ia)を合成する反応である。本反応は常法のアシル化反応に従えばよい。縮合剤としては、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)やジエチルホスホリルシアニド等を好適に用いることができる。また、カルボン酸を対応するカルボン酸の活性誘導体に導いた後にアミンと縮合することも可能である。用いるカルボン酸の活性誘導体としてはp-ニトロフェノール等のフェノール系、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル；炭酸モノアルキルエステル、又は有機酸と反応させて得られる混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；エステルをヒドラジン、亜硝酸アルキルと反応させて得られる酸

6

的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明は後記実施例に記載された化合物に限定されるものでなく、一般式

(I)で示されるジアゼパン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

【0012】(製造法)以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

【化5】

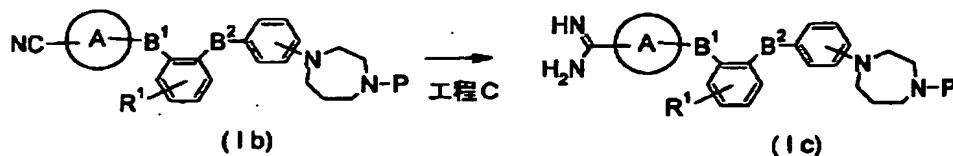
20 アジド；酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド；対称型酸無水物等が挙げられる。通常、前記反応は、溶媒中において、冷却下乃至室温下に行うが、アシル化反応の種類により、無水の条件下に実施しなければならない場合もある。

【0014】溶媒としては、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などを用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。また、適用する方法によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド、ブチリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下で又はこれら塩基を溶媒として反応することにより、反応が円滑に進行する場合がある。

【0015】工程B

40 化合物(III)と化合物(V)の組み合わせからなるカルボン酸とアミンを反応させ化合物(Ia)を合成する反応である。本反応は工程Aと同様な方法で実施される。

【化6】



(式中、A、B¹、B²、R¹及びPは前記の意味を有する)

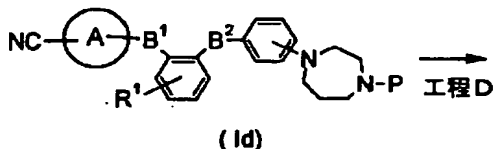
工程C

本発明化合物中、アミノ基、を有する化合物 (I c)

は対応するニトリル化合物 (I b) より以下 (i)、

(i i)、(i i i)の方法により合成することができる。
(i) ニトリルをイミデートにさせた後、アミンと縮合させる方法：ニトリル体 (I b) に塩酸ガス存在下、メタノールやエタノール等のアルコールを-40℃乃至0℃で作用させ、イミデートにした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

【0016】(i i) ニトリルをチオアミドとさせた後、チオイミデートとし、アミンと縮合させる方法：ニトリル体 (I b) にメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等の有機塩基存在下に硫化水素を作用させ、チオアミド体を得る。このチオアミド体は塩化水素存在下、ニトリル体 (I b) にジチオリン酸O、O



(式中、A、B¹、B²、R¹及びPは前記の意味を有する)

【0018】工程D

本発明化合物中、ヒドロキシアミノ基を有する化合物

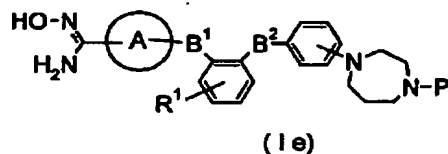
(I e) は対応するニトリル化合物 (I d) を適当な溶媒中、塩基の存在下、ヒドロキシルアミン又はその塩を反応させる事により合成できる。適当な溶媒として好ましくは、反応に関与しない不活性有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒などを用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。塩基としてはトリエチルアミン、トリメチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム-t-ブトキシド、等が用いられる。

【0019】本発明化合物 (I a) 中Pがアミンの保護基であり、しかも工程A、B、C、Dにおいてその保護

-ジエチルを作用させても得ることができる。上記チオアミド体にヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハロゲン化物を反応させ、チオイミデート体とした後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が用いられる。

【0017】(i i i) ニトリルに直接アミン、アミン塩、金属アミド、グルニャール試薬を付加させる方法：ニトリル体 (I b) に適当な溶媒中又は無溶媒で、アンモニア、塩化アンモニウムとアンモニア、チオシアン酸アンモニウム、チオシアン酸アルキルアンモニウム、C H₃A l (C l) NH、Na NH₂、(CH)₂NMg B r等の試薬を付加させることにより合成できる。溶媒としては、クロロホルム、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。また、触媒として水素化ナトリウム等の塩基又は塩化アルミニウム、p-トルエンスルホン酸等の酸が反応を著しく加速させる場合がある。反応は冷却乃至室温乃至加温下で行うことができる。

【化7】

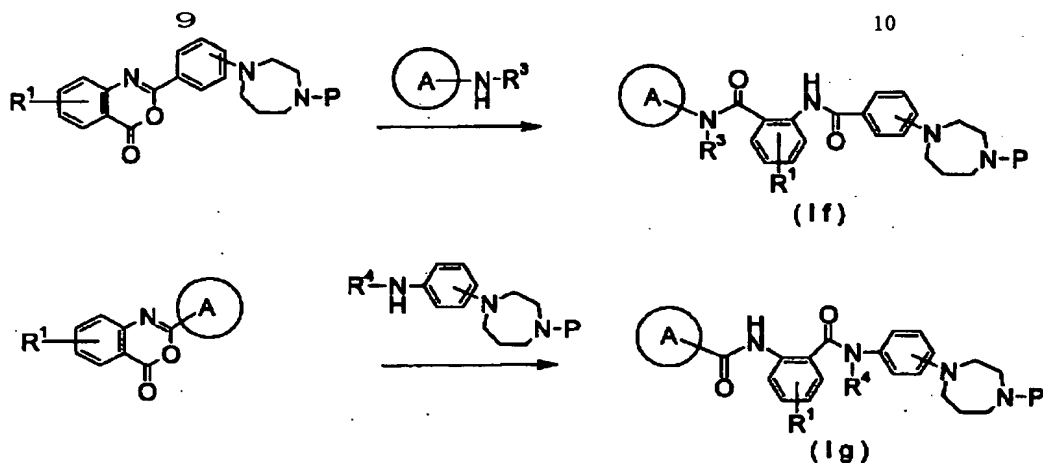


基が切断されない場合には、更にその保護基Pを切断するのに適した方法で切断することにより本発明化合物

(I) 中R²が水素原子の化合物を得ることができる。
ここでPに例示されるアミンの保護基としては、通常、アミンの保護に用いられる基であれば特に制限はなく、例えば低級アルコキシカルボニル、アラキルオキシカルボニル、アシル、低級アルキル、アラキル、スルホニルが挙げられる。「アラキル」としては前記アルキルの水素原子がアリールに置換された基を意味し、具体的にはベンジル、フェニルエチル等が挙げられる。「アシル」としては、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等が挙げられる。また、発明化合物 (I) 中R²が水素原子の化合物を用いて通常N-アルキル化を行う事により発明化合物 (I) 中R²が低級アルキルの化合物を得ることも可能である。

【0020】また、一般式 (I) で示される化合物は、その他公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することができる。また、以下の反応式に示す方法は、一般式 (I) で示される化合物を合成する為に特に有効である。

【化8】

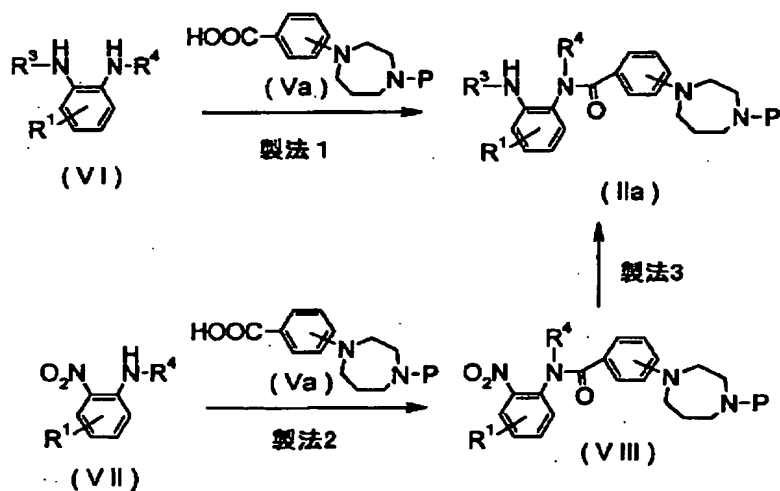


(式中、A、P、R¹、R³及びR⁴は前記の意味を有する)

(I)の原料化合物について代表的な製造法を説明する。

【0021】(原料化合物の製法)以下、本発明化合物

【化9】



(式中、R¹、R³、R⁴及びPは前記の意味を有する)

【0022】製法1

アミン(VI)とカルボン酸(Va)を縮合しアミド結合を形成する反応である。本反応は、前記工程Aと同様にして実施される。

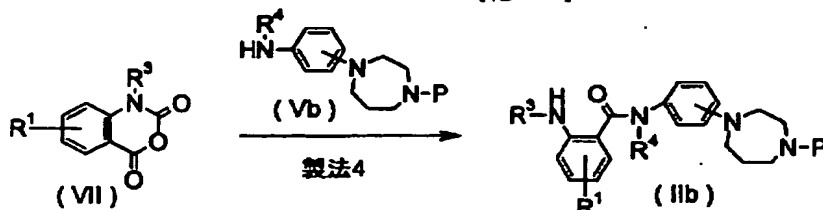
製法2

アミン(VII)とカルボン酸(Va)を縮合しアミド結合を形成する反応である。本反応は、前記工程Aと同様にして実施される。

製法3

ニトロ体(VIII)からアミン体(IIa)を得る反応である。本反応は常法による還元反応により行うことができる。具体的には、パラジウム-炭素等を用いる接触還元法、亜鉛、鉄、スズ等の金属を用いる方法、LiAlH₄等の金属水素化物を用いる方法等を用いる事ができる。これらの反応は前記不活性有機溶媒中で、室温乃至加温下行われる。

【化10】



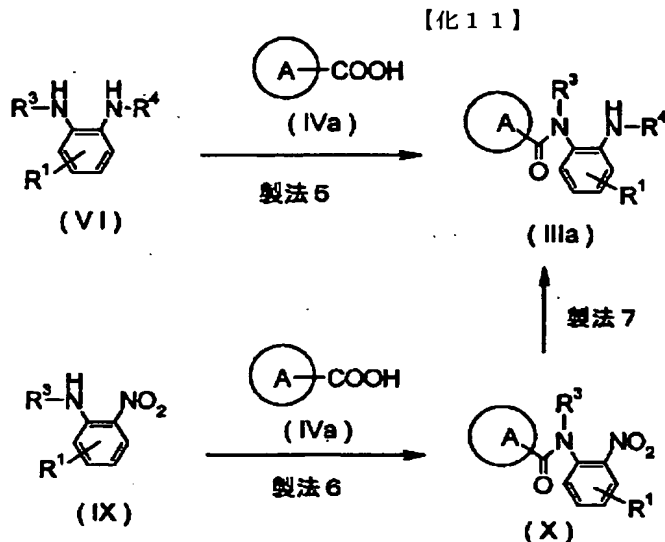
(式中、R¹、R³、R⁴及びPは前記の意味を有する)

【0023】製法4

化合物(VII)とアミン(Vb)を反応させアミド結合を形成させ(IIb)を得る反応であり、前記不活性溶媒中、室温乃至加温下行われる。また、適用する方法

によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド、ブチリチウム、ソディウムアミド等の塩基の存在下で又はこれら塩基を溶媒として反応することにより、反応が円滑に進行する場合があ

る。



(式中、A、R¹、R³及びR⁴は前記の意味を有する)

製法 5

アミン (VI) とカルボン酸 (IVa) を縮合しアミド結合を形成する反応である。本反応は、前記工程 A と同様に実施される。

【0024】製法 6

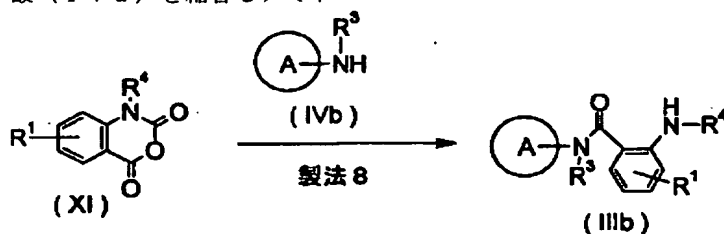
アミン (IX) とカルボン酸 (IVa) を縮合しアミド

結合を形成する反応である。本反応は、前記工程 A と同様に実施される。

製法 7

ニトロ体 (X) からアミン体 (IIIa) を得る反応である。本反応は前記製法 3 と同様に実施される。

【化 1 2】



(式中、A、R¹、R³及びR⁴は前記の意味を有する)

製法 8

化合物 (XI) とアミン (IVb) を反応させアミド結合を形成させ (IIIb) を得る反応である。本反応は前記製法 4 と同様に実施される。この様にして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩には、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

【0025】

【発明の効果】本発明化合物は、活性化血液凝固第 X 因子を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。適応する上記疾病として脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (TIA)、くも膜下出血 (血管れん縮) 等の

脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、更に末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再開塞及び再狭窄、PTCA (Percutaneous transluminal coronary angioplasty) 又は PTCR (Percutaneous transluminal coronary recanalization) 術後における再開塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。また、本発明化合物の活性化血液凝固第 X 因子阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての可能性が示唆される (特開平 6-227971 号)。本発明の化合物の優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害活性は、以下に示す試験方法により確認された。

【0026】1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子凝固時間測定試験

ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (コスモバイオ社) を 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH = 7.40) に溶解し、

0.05単位/mlを作成する。3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて採血し3000rpm10分の遠心処理により分離したヒト血漿90 μ l及び生理食塩水にて溶解希釈した薬剤10 μ l、上記活性化血液凝固第X因子溶液50 μ lを添加37℃にて3分間加温し、20mM CaCl₂溶液100 μ lを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量(CT2と略す)は薬剤の代わりに生理食塩水10 μ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。

【0027】2) ウシトロンビン凝固時間測定試験
ヒトフィブリノーゲン(凍結乾燥製剤、シグマ社)を0.05Mトリス塩酸緩衝液(pH=7.40)に溶解し、6mg/mlを作成する。ウシトロンビン(500IU/vial、持田製薬)を生理食塩水にて溶解し各種濃度のトロンビン溶液を作成する。上記フィブリノーゲン溶液100 μ lに対し、生理食塩水を100 μ l添加し37℃にて3分間加温後、上記トロンビン溶液100 μ lを添加し凝固時間の測定を行い、約20秒で凝固するトロンビン濃度を決定した。次に上記フィブリノーゲン溶液100 μ lに対し、生理食塩水にて希釈した薬剤を100 μ l添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量(CT2と略す)は生理食塩水100 μ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。

【0028】3) 合成基質法による酵素阻害測定試験
ヒト活性化血液凝固第X因子(コスモバイオ社)を0.15M塩化ナトリウムを含む0.02Mトリス塩酸緩衝液(pH=7.40)に溶解し、6単位/mlを作製した。合成基質はS-2222(第一化学薬品)を精製水に溶解し0.75mg/mlを作成した。生理食塩水にて溶解作成した薬剤25 μ lと0.05Mトリス塩酸緩衝液(pH=8.40)170 μ l、S-2222 50 μ lを混和後ヒト活性化血液凝固第X因子溶液を10 μ l加え37℃15分インキュベートした。60%酢酸を50 μ l加えて反応を止めた後405nmで吸光度を測定し、IC₅₀を算出した。測定にはBio-Rad社モデル3550を使用した。以上1)、2)及び3)の測定の結果、本発明の化合物はヒト活性化血液凝固第X因子を特異的に阻害し、強い抗血液凝固作用を示すことが確認された。

【0029】4) マウスを用いたex vivoでの凝固時間測定試験(静脈内投与)

12時間以上絶食した雄性ICRマウス(20-30g、SLC社)に対し、生理食塩水にて溶解した薬剤を尾静脈より単回投与し、1分後にジエチルエーテル麻酔下で、後大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて0.6ml採血し、3000rpm10分の遠心処理により血漿を分離した。この血漿を用いて以下a)及びb)の方法に従い外因系凝固時間(PT)及び

内因系凝固時間(APTT)の測定を行った。

a) 外因系凝固時間(PT)

組織トロンボプラスチン(54mg/vial、凍結乾燥製剤、オルソ社)を蒸留水2.5mlに溶解し3.7℃にて予備加温した。上記トロンボプラスチン溶液50 μ lを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水を投与した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1としたときの相対値で薬剤の活性を示した。

b) 内因系凝固時間(APTT)

活性トロンボファックス(オルソ社)50 μ l、上記血漿50 μ lを37℃にて3分間加温し、あらかじめ37℃にて予備加温した20mM CaCl₂溶液50 μ lを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水を投与した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1とした時の相対値で薬剤の活性を示した。なお、抗凝固作用の用量依存性及び経時変化に関しても、投与用量あるいは採血時間を変更し同様の方法にて検討した。本測定の結果、静脈内投与において凝固時間の延長作用が認められた。

【0030】5) マウスを用いたex vivoでの凝固時間測定法(経口投与)

上記4)の試験で尾静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し30分後に採血した他は、上記4)の試験と同様に行った。本試験の結果、本発明化合物は、経口投与においても凝固時間の延長作用が認められた。

【0031】一般式(I)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1~500mg、非経口で0.01~100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム

のような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0032】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0033】本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギット L、S、商品名；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法、シクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用できる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる〔「最近の製剤技術とその応用」、内海勇ら、医薬ジャーナル 157-159（1983）及び「薬学モノグラフ No. 1、生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社、78-82（198

8）〕。このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される（特開昭 56-49314 号、FR 2460667 号）。

【0034】

【実施例】以下、本発明化合物の製造例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの化合物の製造方法を参考例として説明する。

10 【0035】参考例 1

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾニトリル 18.86 g を 12N 塩酸 185 ml に溶解し、80℃で 12 時間攪拌した後、減圧濃縮した。水を加え、室温で攪拌した後、生成した沈殿を濾過し水で洗った。得られた固体を減圧乾燥し 4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイックアシッド 塩酸塩を 18.25 g 得た。

参考例 2

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ゾイックアシッド 塩酸塩 1080mg を N,N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、これに 1, 2-フェニレンジアミン 1650mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 680mg、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド 塩酸塩 960mg 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン 870ml を加え室温で 13 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール（8：2）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2'-アミノ-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ベンズアニリド 750mg 得た。

参考例 3

4-フルオロベンゾニトリル 3.89g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、これに 1,4-ジアゼパン 9.7g、炭酸カリウム 9.3g を加え 80℃で 12 時間攪拌した。反応液に、水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し 4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-ベンゾニトリルを 7.63g 得た。

【0036】参考例 4

4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-ベンゾニトリル 5.13g を濃塩酸 15ml に溶解し、加熱還流下 4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をメタノール 30ml に溶解し、硫酸 5ml を加え 18 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、飽和重曹水、クロロホルムを加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を 1,4-ジオキサン 50ml に溶解し、トリエチルアミン 4.47ml、ジ-tert-ブチルカーバメイト 8.75g を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水、クロロホルムを加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール10mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液25mlを加え室温で5日間攪拌した。反応液を濃縮後、10%クエン酸水溶液を加え、生成した沈殿を濾取し減圧下乾燥し4-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイックアシッドを7.24g得た。

参考例 5

4-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイックアシッド2gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、これに1,2-フェニレンジアミン2.03g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.06g及び1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩1.5gを加え室温で17時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し2'-アミノ-4-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンズアニリド740mg得た。

【0037】参考例 6

N-(2-アミノフェニル)-4-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンズアミド2.35gをピリジン20mlに溶解し、4-メトキシベンゾイルクロリド1.17gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をクロロホルム：メタノール(30:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-*t*-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-N'-(4-メトキシベンゾイル)-1,2-フェニレンジアミン3.07g得た。

参考例 7

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)アニリン1gをトルエン10mlに溶解し、これにイサトイックアンハイドライド800mgを加え加熱還流下5時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣をクロロホルム：メタノール：アンモニア水(10:1:0.1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2'-アミノ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンズアニリドを816mg得た。

参考例 8

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイックアシッド 塩酸塩 500mgをチオニルクロリド5mlに溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド一滴を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンを加え再度、減圧下濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、2-メチル-6-ニトロアニリン648mgを加え50℃で13時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで洗った後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した

後、減圧濃縮し、2'-メチル-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)-6'-ニトロベンズアニリド507mgを得た。

【0038】実施例 1

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイックアシッド 塩酸塩1.1gをチオニルクロリド5mlに溶解し、60℃で90分攪拌した。反応液を濃縮後、1,2-ジクロロエタン10mlに懸濁し、2'-アミノ-3-シアノベンズアニリド900mgをピリジン10mlに溶解した反応液に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール：アンモニア水(15:1:0.1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(3-シアノベンゾイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン822mgを得た。

実施例 2

N-(3-シアノベンゾイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン350mgをエタノール350mlに溶解し、攪拌下-20℃以下で塩化水素を導入し飽和させた後、3℃に昇温し17時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣をエタノール15mlに溶解し、酢酸アンモニウム1190mgを加え60℃で5時間攪拌した。沈殿を濾過後、反応液を減圧下留去した。得られた残渣を水：メタノール(96:4:60)を溶出溶媒とするODS(YMC-GE1 ODS-A 120-S150、以下同様)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1規定HCl水溶液を少量加えた後減圧留去し、さらに水に溶解した後凍結乾燥を行い、N-(3-カルバミドイルベンゾイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン塩酸塩190mgを得た。

【0039】実施例 2と同様にして実施例 3の化合物を合成した。

実施例 4

N-(3-シアノベンゾイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン448mgをエタノール15mlに溶解し、トリエチルアミン1.43ml、ヒドロキシルアミン塩酸塩104mgを加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え、再度濃縮した。得られた残渣を水：メタノール(90:10)を溶出溶媒とするODSカラムクロマトグラフィーにて精製した。1規定塩酸水溶液を少量加えた後減圧留去し、さらに水に溶解した後凍結乾燥を行いN-[3-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンゾイル]-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパネ-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン 塩酸塩を456mg得た。

【0040】実施例4と同様にして実施例5の化合物を合成した。

実施例6

2'-アミノ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンズアニリド810mgをピリジン20mlに溶解し、4-メトキシベンゾイルクロライド470mg加え、室温で26時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をクロロホルム：メタノール(10:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。4規定塩酸/酢酸エチル溶液を少量加えた後留挙し、さらに水に溶解した後凍結乾燥しN-(4-メトキシベンゾイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン塩酸塩1.176g得た。

【0041】実施例6と同様にして実施例7~10の化合物を合成した。

実施例11

N-[4-(4-t-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-N'-(4-メトキシベンゾイル)-1,2-フェニレンジアミンを465mgを酢酸エチル10mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を5ml加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール(5:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を少量加えた後留挙し、N-[4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-N'-(4-メトキシベンゾイル)-1,2-フェニレンジアミン塩酸塩を280mg得た。

【0042】実施例11と同様にして実施例12の化合物を合成した。

実施例13

N-[4-(4-t-ブトキシカルボニル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-N'-(5-クロロテノイル)-1,2-フェニレンジアミン1.1gを1,4-ジオキサン10mlに溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を5ml加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を1,2-ジクロロエタン10mlに溶解し、これに35%ホルマリン水溶液0.5ml、酢酸0.5mlを加え室温で10分間攪拌した。この反応液にソディウムトリアセトキシボロヒドライド590mgを加え室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール(15:1)を溶出溶媒とする

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。4規定塩酸/酢酸エチル溶液を少量加えた後留挙し、さらに水に溶解した後凍結乾燥を行い、N-(5-クロロテノイル)-N'-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン塩酸塩264mg得た。

【0043】実施例6と同様にして実施例14、15の化合物を合成した。

実施例16

4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイックアシッド塩酸塩1.1gをチオニルクロリド10mlに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、1,2-ジクロロエタン10mlに懸濁し、2'-アミノ-4'-メトキシベンズアニリド930mgをピリジン10mlに溶解した反応液に加えた。反応液を室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール(8:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4規定塩酸/酢酸エチル溶液を少量加えた後留挙した。得られた残渣をエタノールから結晶化させ4'-メトキシ-2-{[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアニリドを620mg得た。

【0044】実施例16と同様にして実施例17、18の化合物を合成した。

実施例19

2'-メチル-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-6'-ニトロベンズアニリド500mgをTHF10mlに溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末50mgを加え水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール(30:1-6:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2'-アミノ-6-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンズアミドの粗精製物300mgを得た。得られた粗精製物295mgをテトラヒドロフラン4mlに溶解し、4-メトキシベンゾイルクロリド223mgのテトラヒドロフラン3ml溶液とトリエチルアミン183μlを加え室温で21時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液80mlを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム：メタノール(20:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。4規定塩酸/酢酸エチル溶液を少量加えた後留挙し、さらに水に溶解した後凍結乾燥し、N¹-(4-メトキシベンゾイル)-3-N²-[4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾイル]-1,2-フェニレンジアミン塩酸塩132mgを得た。

【0045】実施例19と同様にして実施例20を合成

した。

実施例 21~78

N-(2-アミノフェニル)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンズアミド10mgをN,N-ジメチルホルムアミド500mlに溶解し、これに各種カルボン酸5-10mg(約40mM)、1% 1-ヒドロキシベンゼントリアゾール-N,N-ジメチルホルムアミド溶液500ml、N,N-ジイソプロピルエチルアミン7ml及びカルボジイミドを担持したレジン(novabiochem社製N-Cyclohexylcarbodiimide, N'-methylpolystyrene HL(200-400mesh), 2%DVB)40-70mg(約90mM)を加え室温で13時間振とうした。反応混合物を濾過し、得られた溶液に酢酸エチル、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を分取した。有機層を減圧濃縮し、目的化合物を得た。

【0046】前記参考例化合物及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を別表に示す。表中の記号は以下の

意味を有する。

Rf : 参考例番号

Ex : 実施例番号

structure : 構造式

salt : 塩

free : 遊離体

DATA : 物性データ

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準)

FAB-MS : 質量分析値

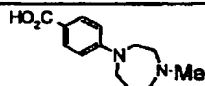
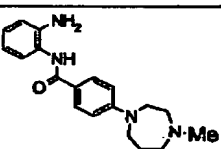
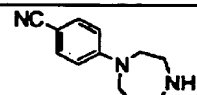
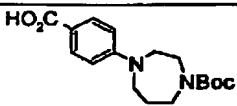
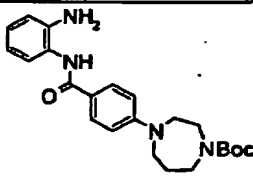
Me : メチル基

Boc : t-ブトキシカルボニル基

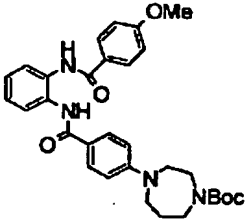
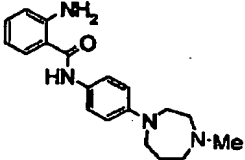
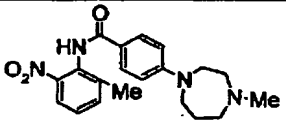
R. T. : HPLC 分析における保持時間。

(Wakosil-II 5C18 AR 4.6X30mmを用い 254nm, 35℃, 4.0ml/min, 5mM TFA-MeOH/5mM TFA-H₂O=1/9(0min)-9/1(5min)の直線勾配の条件にて分析を行った。)

【表 1】

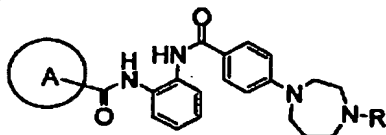
Rf	structure(salt)	DATA
1	 (HCl)	NMR(DMSO-d ₆): δ: 2.06 - 2.24(1H, m), 2.30 - 2.45(2H, m), 2.77(3H, s), 3.00 - 3.24(2H, m), 3.24 - 3.55(4H, m), 3.70 - 4.00(2H, m), 6.81(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.78(2H, d, J = 9.1 Hz), 11.05(1H, s), 12.20(1H, s).
2	 (free)	NMR(DMSO-d ₆): δ: 1.85-1.93(2H, m), 2.26(3H, s), 2.42-2.46(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 3.49-3.53(2H, m), 3.56-3.59(2H, m), 4.82(2H, br), 6.56-6.62(1H, m), 6.73-6.79(3H, m), 6.91-6.97(1H, m), 7.13-7.16(1H, m), 7.83(2H, d, J=9.0Hz), 9.32(1H, s)
3	 (free)	NMR(CDCl ₃): δ: 1.84 - 1.93 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=5.6Hz), 3.33 (2H, t, J=5.6Hz), 3.57 (2H, t, J=5.6Hz), 3.62 (2H, t, J=5.6Hz), 6.66 (2H, d, J=7.5Hz), 7.44 (2H, d, J=7.5Hz)
4	 (Free)	NMR(DMSO-d ₆): δ: 1.18 (5H, s), 1.30 (4H, s), 1.70 - 1.87 (2H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.22 - 3.29 (1H, m), 3.44 - 3.70 (6H, m), 6.76 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz)
5	 (Free)	NMR(DMSO-d ₆): δ: 1.34 (9H, s), 1.70 - 1.90 (2H, m), 3.17 - 3.35 (4H, m), 3.40 - 3.73 (4H, m), 4.73 - 4.80 (2H, br), 6.59 (1H, t, J=7.0Hz), 6.76 - 6.80 (2H, m), 6.94 (1H, t, J=7.0Hz), 7.13 (2H, d, J=9.0Hz), 7.70 (1H, d, J=7.0Hz), 7.83 (1H, d, J=7.0Hz), 9.34 (1H, s)

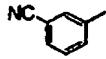
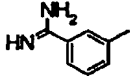
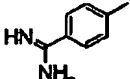
【表 2】

Rf	structure(salt)	DATA
6	 <p>(free)</p>	<p>NMR(CDC13):</p> <p>δ: 1.35 (4H, s), 1.36 (5H, s), 1.92 - 2.05 (2H, m), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.29 - 3.36 (1H, m), 3.55 - 3.68 (6H, m), 3.88 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.68 - 7.74 (1H, m), 7.85 - 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.66 (1H, s)</p>
7	 <p>(free)</p>	<p>NMR(CDC13):</p> <p>δ: 1.98 - 2.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 - 2.59 (2H, m), 2.69 - 2.73 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.55 - 3.60 (2H, m), 5.45 - 5.54 (2H, br), 6.66 - 6.73 (4H, m), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.57 (1H, s)</p>
8	 <p>(free)</p>	<p>NMR(CDC13):</p> <p>δ: 1.99 - 2.11 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.38 (1.5H, s), 2.40 (1.5H, s), 2.55 - 2.62 (1H, m), 2.71 - 2.78 (2H, m), 2.97 - 3.05 (4H, m), 3.58 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.63 - 3.70 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28 - 7.34 (2H, m), 7.51 - 7.61 (2H, m), 7.81 - 7.92 (2H, m), 9.13 - 9.28 (1H, br)</p>

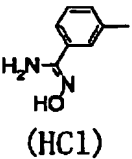
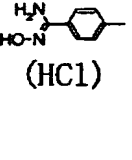
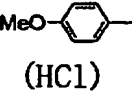
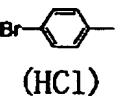
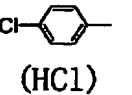
【化 13】

【表 3】

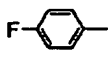
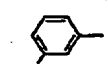
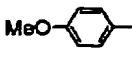
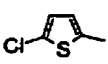
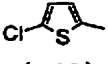


Ex	A (salt)	R	DATA
1		Me	<p>NMR(CDC13):</p> <p>δ: 2.05 - 2.16 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.63 - 2.69 (2H, m), 2.78 - 2.83 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=6.2Hz), 3.66 - 3.72 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=9.0Hz), 6.87 - 6.94 (2H, m), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.42 - 7.46 (1H, m), 7.62 (1H, t, J=7.8Hz), 7.79 - 7.84 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 8.24 - 8.32 (2H, m), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s)</p> <p>FAB-MS(m/z): 454 (M+H)⁺</p>
2	 (HCl)	Me	<p>NMR(DMSO-d₆):</p> <p>δ: 2.09 - 2.22 (1H, m), 2.29 - 2.43 (1H, m), 2.77 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.01 - 3.21 (2H, m), 3.36 - 3.56 (4H, m), 3.70 - 3.82 (1H, m), 3.88 - 3.99 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.12 - 7.32 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=2.0, 7.3 Hz), 7.69 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 7.77 (1H, t, J=8.0), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8), 8.58 (1H, s), 9.39 (2H, s), 9.58 (2H, s), 9.99 (1H, s), 10.80 (1H, s), 10.96 - 11.10 (1H, br)</p> <p>FAB-MS(m/z): 456 (M+H)⁺</p>
3	 (HCl)	Me	<p>NMR(DMSO-d₆):</p> <p>δ: 2.10 - 2.22 (1H, m), 2.31 - 2.45 (1H, m), 2.77 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.01 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.56 (4H, m), 3.71 - 3.83 (1H, m), 3.86 - 3.99 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.23 - 7.32 (2H, m), 7.61 - 7.68 (2H, m), 7.92 - 8.01 (4H, m), 8.22 (2H, d, J=9.3 Hz), 9.36 (2H, s), 9.57 (2H, s), 10.08 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.05 - 11.20 (1H, br)</p> <p>FAB-MS(m/z): 456 (M+H)⁺</p>

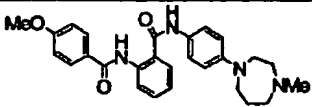
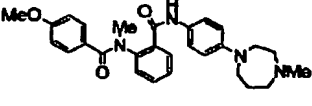
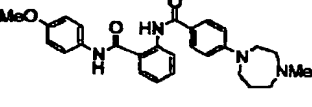
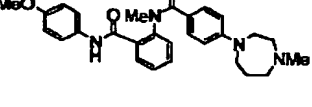
【表 4】

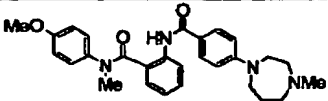
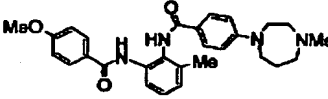
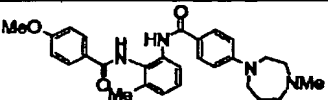
Ex	A (salt)	R	DATA
4	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.09 - 2.20 (1H, m), 2.34 - 2.45 (1H, m), 2.75 (3H, d, J=4.4Hz), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.37 - 3.54 (4H, m), 3.73 - 3.82 (1H, m), 3.84 - 3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 - 7.31 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.67 - 7.78 (2H, m), 7.93 - 8.01 (3H, m), 8.33 (1H, d, J=7.8Hz), 8.50 (1H, s), 9.05 - 9.45 (2H, br), 9.99 (1H, s), 10.82 (1H, s), 11.12 - 11.29 (2H, br) FAB-MS(m/z): 487 (M+H) ⁺
5	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.35 - 2.45 (1H, m), 2.76 (3H, d, J=4.9Hz), 3.00 - 3.19 (2H, m), 3.37 - 3.55 (4H, m), 3.75 - 3.84 (1H, m), 3.88 - 3.96 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 - 7.33 (2H, m), 7.62 - 7.68 (2H, m), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz), 8.95 - 9.40 (2H, br), 10.06 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.11 - 11.24 (1H, br), 11.30 - 11.54 (1H, br) FAB-MS(m/z): 487 (M+H) ⁺
6	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.13 - 2.21 (1H, m), 2.24 - 2.34 (1H, m), 2.78 (3H, d, J=3.9Hz), 3.04 - 3.21 (2H, m), 3.40 - 3.54 (4H, m), 3.68 - 3.75 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 - 3.96 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 - 7.27 (2H, m), 7.57 - 7.66 (2H, m), 7.87 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 9.89 (1H, s), 10.14 (1H, s), 10.50 - 10.62 (1H, br) FAB-MS(m/z): 459 (M+H) ⁺
7	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.27 - 2.40 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.02 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.54 (4H, m), 3.69 - 3.81 (1H, m), 3.86 - 4.00 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 - 7.30 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=2.0Hz, 7.6Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.0Hz, 7.6Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 9.90 (1H, s), 10.40 (1H, s), 10.78 - 10.90 (1H, br) FAB-MS(m/z): 509 (M+H) ⁺
8	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.12 - 2.20 (1H, m), 2.29 - 2.43 (1H, m), 2.77 (3H, d, J=4.9Hz), 3.03 - 3.19 (2H, m), 3.37 - 3.45 (2H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.87 - 4.00 (4H, m), 6.84 (2H, d, J=9.3Hz), 7.23 - 7.31 (2H, m), 7.59 - 7.61 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (2H, d, J=8.8Hz), 9.94 (1H, s), 10.43 (1H, s), 10.89 - 11.02 (1H, br) FAB-MS(m/z): 463 (M+H) ⁺

【表 5】

Ex	A (salt)	R	DATA
9	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.10 - 2.22 (1H, m), 2.26 - 2.39 (1H, m), 2.78 (3H, d, J=4.3Hz), 3.03 - 3.20 (2H, m), 3.38 - 3.54 (4H, m), 3.69 - 3.78 (1H, m), 3.88 - 3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=9.3Hz), 7.23 - 7.31 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=8.8Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.89 (2H, d, J=9.3Hz), 8.05 - 8.10 (2H, m), 9.89 (1H, s), 10.33 (1H, s), 10.65 - 10.75 (1H, br) FAB-MS(m/z): 447 (M+H) ⁺
10	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.11 - 2.34 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.80 (3H, d, J=11.2Hz), 3.02 - 3.21 (2H, m), 3.40 - 3.43 (4H, m), 3.63 - 3.68 (1H, m), 3.88 - 3.96 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=9.3Hz), 6.86 (2H, d, J=9.3Hz), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=5.0Hz), 7.60 - 7.66 (2H, m), 7.71 - 7.77 (2H, m), 7.87 (2H, d, J=8.8Hz), 9.87 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.20 - 10.28 (1H, br) FAB-MS(m/z): 443 (M+H) ⁺
11	 (HCl)	H	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.01 - 2.14 (2H, m), 3.05 - 3.12 (2H, m), 3.17 - 3.24 (2H, m), 3.57 - 3.62 (2H, m), 3.78 - 3.82 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 - 7.28 (2H, m), 7.59 - 7.66 (2H, m), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.99 (2H, d, J=8.8Hz), 9.19 - 9.33 (2H, br), 9.97 (1H, s), 10.20 (1H, s) FAB-MS(m/z): 445 (M+H) ⁺
12	 (HCl)	H	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.05 - 2.14 (2H, m), 3.07 - 3.14 (2H, m), 3.20 - 3.27 (2H, m), 3.57 - 3.63 (2H, m), 3.77 - 3.84 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=9.3Hz), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 7.90 - 7.92 (3H, m), 8.94 - 9.06 (1H, br), 9.90 (1H, s), 10.44 (1H, s) FAB-MS(m/z): 455 (M+H) ⁺
13	 (HCl)	Me	NMR(DMSO-d ₆): δ : 2.12 - 2.34 (2H, m), 2.81 (3H, d, J=4.9Hz), 3.02 - 3.22 (2H, m), 3.39 - 3.55 (4H, m), 3.68 - 3.72 (1H, m), 3.89 - 3.96 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 - 7.31 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J=1.4Hz, 7.3Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.4Hz, 7.3Hz), 7.87 (1H, d, J=3.9Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz), 9.85 (1H, s), 10.23 - 10.32 (1H, br), 10.41 (1H, s) FAB-MS(m/z): 469 (M+H) ⁺

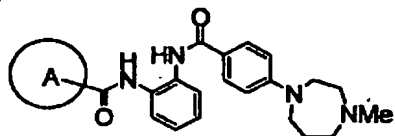
【表 6】

























Ex.	structure(salt)	DATA
14	 (HCl)	<p>NMR(DMSO-d_6):</p> <p>δ: 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.26 - 2.34 (1H, m), 2.79 (3H, d, $J=4.9$Hz), 3.05 - 3.23 (2H, m), 3.37 - 3.51 (4H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.77 - 3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.56 - 7.62 (1H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.9$Hz), 8.56 (1H, d, $J=7.9$Hz), 10.38 (1H, s), 10.86 - 10.93 (1H, br), 11.99 (1H, s)</p> <p>FAB-MS(m/z): 459 (M+H)⁺</p>
15	 (HCl)	<p>NMR(DMSO-d_6, 80°C):</p> <p>δ: 2.10 - 2.22 (1H, m), 2.30 - 2.43 (1H, m), 2.75 - 2.79 (3H, br), 3.06 - 3.14 (1H, m), 3.18 - 3.24 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.37 - 3.51 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.72 - 3.82 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J=8.8$Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.29 - 7.40 (3H, m), 7.37 (1H, dt, $J=1.4$Hz, 7.8Hz), 7.49 - 7.54 (3H, m), 9.72 (1H, s)</p> <p>FAB-MS(m/z): 473 (M+H)⁺</p>
16	 (HCl)	<p>NMR(DMSO-d_6):</p> <p>δ: 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.29 - 2.40 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.38 - 3.49 (2H, m), 3.50 - 3.59 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 - 3.82 (2H, m), 3.89 - 3.98 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.8$Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.22 (1H, t, $J=8.3$Hz), 7.58 (1H, t, $J=8.3$Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.3$Hz), 8.61 (1H, d, $J=8.3$Hz), 10.47 (1H, s), 10.79 - 10.91 (1H, br), 11.84 (1H, s)</p> <p>FAB-MS(m/z): 459 (M+H)⁺</p>
17	 (Free)	<p>NMR(DMSO-d_6):</p> <p>δ: 2.09 - 2.26 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.07 - 3.18 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.66 - 3.70 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.53 (2H, d, $J=8.3$Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.8$Hz), 7.13 - 7.17 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.3$Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.3$Hz), 7.39 (1H, t, $J=7.3$Hz), 7.56 (1H, dd, $J=1.4$Hz, 7.3Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.8$Hz), 10.09 (1H, s)</p> <p>FAB-MS(m/z): 473 (M+H)⁺</p>

Ex	structure(salt)	DATA
18	 <p>(Free)</p>	<p>NMR(DMSO-d₆, 80°C):</p> <p>δ: 2.14 - 2.23 (2H, m), 2.67 - 2.71 (3H, br), 3.07 - 3.14 (2H, m), 3.21 - 3.26 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=5.9Hz), 3.70 (3H, s), 3.73 - 3.77 (2H, m), 6.79 (2H, d, J=8.8Hz), 6.82 - 6.90 (3H, m), 7.05 - 7.12 (3H, m), 7.25 (1H, t, J=8.3Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz), 9.83 (1H, s),</p> <p>FAB-MS(m/z): 473 (M+H)⁺</p>
19	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR(DMSO-d₆):</p> <p>δ: 2.11 - 2.31 (5H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.04 - 3.22 (2H, m), 3.31 - 3.56 (4H, m), 3.65 - 3.76 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.85 - 3.95 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.87 (4H, d, J = 8.8Hz), 9.55 (1H, s), 9.78 (1H, s), 10.06 - 10.20 (1H, br)</p> <p>FAB-MS(m/z): 473 (M+H)⁺</p>
20	 <p>(HCl)</p>	<p>NMR(DMSO-d₆):</p> <p>δ: 2.10 - 2.31 (5H, m), 2.81 (3H, d, J = 3.9 Hz), 3.02 - 3.22 (2H, m), 3.37 - 3.54 (4H, m), 3.62 - 3.73 (1H, m), 3.81 - 3.94 (4H, m), 6.82 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.55 (1H, s), 9.70 (1H, s), 9.86 - 10.02 (1H, br)</p> <p>FAB-MS(m/z): 473 (M+H)⁺</p>

【化14】

【表8】

































Ex	A	FAB-MS	R. T.	Ex	A	FAB-MS	R. T.
21		459	2.60	33		508	2.54
22		472	2.18	34		449	2.63
23		463	2.84	35		429	2.49
24		463	2.39	36		443	2.80
25		507	2.93	37		447	2.66
26		507	2.93	38		447	2.40
27		507	2.45	39		555	3.15
28		473	2.50	40		555	3.13
29		493	2.89	41		555	2.61
30		537	2.61	42		479	3.13
31		497	3.26	43		435	2.37
32		497	3.34	44		435	2.40

【表 9】


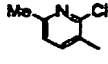

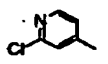
37

38

Ex	A	FAB-MS	R. T.	Ex	A	FAB-MS	R. T.
45		418	2.12	60		498	3.45
46		433	2.51	61		447	2.90
47		497	2.57	62		501	3.10
48		464	2.33	63		513	3.07
49		419	2.11	64		449	2.57
50		447	2.67	65		444	1.75
51		468	2.84	66		468	2.53
52		480	2.92	67		482	3.19
53		480	2.51	68		469	1.80
54		480	2.05	69		486	3.05
55		480	2.90	70		468	2.65
56		469	2.89	71		485	3.21
57		457	3.10	72		469	2.59
58		457	3.04	73		591	3.62
59		473	3.03	74		464	2.61

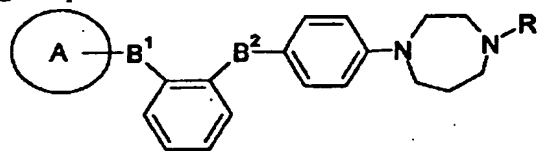
【表 10】

40

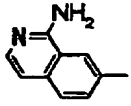
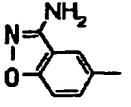
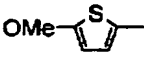
Ex	A	FAB-MS	R. T.	Ex	A	FAB-MS	R. T.
75		477	3.25	77		478	2.30
76		521	3.07	78		464	2.59

【0047】表11及び12の化合物は、前記実施例や 50 の方法より当業者に自明の若干の変法を適用することにより、容易に製造することが可能である。

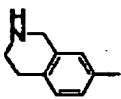
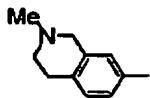
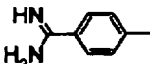
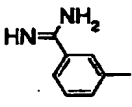
【化 15】



【表 11】

A	B ¹	B ²	R
	-CONH-	-NHCO-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-CONH-	-NHCO-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Et
	-CONH-	-NHCO-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-CONH-	-NHCO-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-CONH-	-NHCO-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Et

【表 12】

A	B ¹	B ²	R
	-CONH-	-NHCO-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-CONH-	-NHCO-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Et
	-CONH-	-NHCO-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-NHCO-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Et
	-CONH-	-CONH-	Et
	-NHCO-	-NHCO-	Me
	-CONH-	-CONH-	Me
	-NHCO-	-NHCO-	Et
	-CONH-	-CONH-	Et

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷C 07 D 405/12
409/12

識別記号

F I

C 07 D 405/12
409/12

テーマコード* (参考)

(72) 発明者 関 規夫

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72) 発明者 石原 司

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72) 発明者 菅沢 形造

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72) 発明者 八谷 俊一郎

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72) 発明者 谷内 由太

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72) 発明者 松本 祐三

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内F ターム (参考) 4C063 AA01 BB09 CC36 CC76 CC81
CC92 CC94 DD04 DD14 DD36
EE014C086 AA01 AA02 AA03 BC54 GA02
GA04 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZA54 ZC41

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.